

بررسی حساسیت و اختصاصی بودن بیوپسی سوزنی از راه پوست در تشخیص تومورهای قفسه صدري و مقایسه آن با نتایج بیوپسی باز

دکتر ماندانا مقنی

چکیده:

تومورهای ریه از شایع‌ترین تومورهای بدخیم در زن و مرد هستند. با پیشرفت‌های اخیر در درمان این تومورها مثل انجام رادیوتراپی و یا شیمی درمانی قبل از عمل برای بعضی از انواع تومورها و نیز عدم نیاز به جراحی در بعضی موارد مثل لنفوم‌ها و تومور Small cell carcinoma ریه لزوم به داشتن تشخیص نسجی قبل از عمل امری ضروری به نظر می‌رسد و در این راستا سعی شده است که از روشهای ارزان قیمت، دقیق و کم عارضه بهره‌برند. این مطالعه نیز با هدف بررسی نتایج بیوپسی سوزنی از راه پوست به عنوان یک روش ارزان، دقیق، کم عارضه و مقایسه این روش با روش استاندارد بیوپسی باز ریه انجام گرفته است. این مطالعه به علت کم بودن تعداد موارد مورد آزمایش و محدودیت زمانی به صورت یک pilot study انجام شد و طی آن به مدت دو سال تعداد ۶۱ مورد بیمار مشکوک به تومور ریه {که به وسیله FNA (Fine needle aspiration) از طریق پوست (یا بیوپسی سوزنی از راه پوست) قابل دسترسی بودند} مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج آنها با بیوپسی باز (به عنوان روش استاندارد) مقایسه گردید. در بین ۶۱ مورد بیمار آزمون شده که از نظر کلینیکی و یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژی مشکوک به تومور بودند با توجه به نتایج حاصل از بیوپسی باز آنها ۵۱ مورد تومور داشتند و ۱۰ مورد به ضایعات غیر نئوپلاسمی مبتلا بودند. از ۵۱ بیمار مبتلا به تومور در ۲۵ مورد FNA دارای سلول کافی و قابل قضاوت بود که در آنها تشخیص صحیح نزدیک به نتایج حاصل از بیوپسی باز ریه گذاشته شد و در ۱۸ مورد از ۲۵ مورد تشخیص FNA با بیوپسی باز همخوانی کامل داشت. در ۱۰ بیمار مبتلا به ضایعات غیر نئوپلاسمی مورد مثبت کاذب دیده نشد. بر اساس نتایج آماری حساسیت تشخیص FNA ۴۹٪، اختصاصی بودن ۱۰۰٪، ارزش پیش‌بینی کننده آزمایش مثبت ۱۰۰٪ و ارزش پیش‌بینی کننده آزمایش منفی ۲۸٪ برآورد گردید. البته اگر حساسیت تشخیصی را تنها در موارد FNA با نمونه کافی و رضایت بخش از لحاظ بررسی را محاسبه کنیم معادل ۷۲٪ خواهد بود. از مجموع یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که FNA یک روش دقیق و با حساسیت (sensitivity) و اختصاصی بودن (specificity) بالا در تشخیص تومورهای قفسه سینه بوده و به خصوص اگر این روش به وسیله افراد ماهر و با تجربه انجام گرفته و امکان تکرار نمونه برداری از طریق FNA نیز وجود داشته باشد دارای کارایی بسیار بالایی خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: FNA، تومور ریه، تومور قفسه صدري، بیوپسی باز ریه.

مقدمه:

تومورهای بدخیم در مردان و دومین تومور بدخیم در زنان (۵) از دیر باز مورد توجه پزشکان و پژوهشگران بوده و سعی بر آن داشته‌اند که این تومورها را بتوانند قبل

علم پزشکی در حال پیشرفت به سوی استفاده از روشهای غیر تهاجمی در جهت تشخیص و درمان بیماران می‌باشد. تومورهای ریه به عنوان شایع‌ترین

از عمل جراحی باز توراکس تشخیص دهند و در این راستا از سیتولوژی خلط (۵،۲) بیوپسی از طریق برونکوسکوپی (۵،۳) و بیوپسی باز ریه (۵،۱) را می‌توان نام برد.

سیتولوژی خلط در تشخیص تومورهای ریه روش مطمئنی نبوده و موارد منفی کاذب زیادی داشته به علاوه عمدتاً در مورد تومورهای مرکزی ریه کاربرد دارد (۵،۲). نمونه برداری از طریق برونکوسکوپی نیز در تشخیص ضایعات مرکزی روش مفیدی می‌باشد ولی این روش نیز در تشخیص تومورهای محیطی ریه کاربرد زیادی ندارد و در تشخیص تومورهای ناحیه جنب و میان سینه (Mediastinum) نیز قابل استفاده نیست (۵،۲) بیوپسی باز روش معمول در تشخیص تومورهای ریه بوده (۵) ولی این روش نیز به بستی شدن طولانی بیمار، بیهوشی عمومی، گذاشتن لوله در قفسه صدی و کلیه مقدمات یک جراحی بزرگ و بالطبع عوارض حاصل از توراکتومی را به دوش می‌کشد و لذا روشی پر هزینه و پر عارضه می‌باشد. گرچه در بعضی از موارد استفاده از این روش قابل اجتناب نیست. علاوه بر این در بسیاری از تومورهای ریه و قفسه صدی مانند Small cell carcinoma و لنفوما در صورت داشتن تشخیص صحیح نیاز به عمل جراحی نبوده و در مورد بسیاری از تومورها با دانستن تشخیص قبل از عمل می‌توان به طور مؤثرتری و مفیدتری از اقدامات و پروتکل‌های درمانی بهره برد بیوپسی سوزنی از طریق پوست با استفاده از سوزنهای ظریف (FNA) از روشهای سودمندی است که نظر پزشکان مختلف را از سالها پیش به خود معطوف داشته است. در ابتدای این روش به وسیله Binkley Crarer در سال ۱۹۸۳ انجام شد (۵،۲) در آن زمان به علت نداشتن مهارت کافی و استفاده از سوزنهای برنده (cutting) با کالیبر بالا عوارض جدی و زیادی به وجود آمد که منجر به مطرود شدن این روش برای سالهای طولانی شد چند دهه بعد توسط

Nordensstrom Dahlgzan مجدداً این کار با استفاده از سوزنهای ظریف و سیستمهای تصویربرداری پیشرفته انجام گرفت و کفایت این نوع نمونه برداری از همان آغاز مورد توجه قرار گرفت (۴). با رواج تکنیکهای پیشرفته تر رادیولوژی، سونوگرافی، CT اسکن و وسایل Streotactic موفقیت بیشتری در نمونه گیری ضایعات غیر قابل دسترسی و حتی ضایعات مرکزی ریه حاصل گردید. به طوری که این روش به عنوان یک روش کلاسیک در تشخیص تومورهای ریه و حتی تومورهای میان سینه و جنب در کتب جراحی و داخلی معرفی گردیده است.

بر اساس گزارشات گسترده‌ای که در این مورد ذکر شده این روش با حساسیت ۸۵٪ (۷۵-۹۵)٪ و اختصاصی بودن ۹۸-۱۰۰٪ روش بسیار سودمندی در تشخیص تومورهای ریه می‌باشد (۹،۷) استفاده از نتایج سودمند این روش مستلزم استفاده از سوزنهای مناسب، تکنیک مناسب نمونه گیری، استفاده از روشهای رادیولوژی نوین و پیشرفته جهت دسترسی بیشتر به ضایعات عمقی (۸) و نیز مهارت کافی سیتوپاتولوژیست در خواندن نمونه‌ها است. لذا هر مرکزی که بخواهد از این روش بهره برد باید بتواند توانایی خود را در این زمینه آزمون کند. هدف ما نیز در این مطالعه آزمون مقدماتی این روش در مرکز دانشگاهی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان بود تا نتایج حساسیت و اختصاصی بودن آن با مراکزی که به طور وسیع از این روش استفاده کرده‌اند مقایسه گردیده و در موارد بعد با اصلاح معایب و خطاهای احتمالی از این روش بتوان به طور وسیع و مفیدتری استفاده نمود. هدف دیگر این بررسی مقایسه نتایج این روش با نتایج حاصل از بیوپسی باز می‌باشد.

مواد و روشها:

این مطالعه به صورت Pilot study بر روی ۶۱ بیمار در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۷۵-۷۴ که

جدول شماره ۱: موارد مثبت و منفی حقیقی و کاذب به دست آمده از FNA در بیماران

جمع	تست FNA منفی	تست FNA مثبت	تست (FNA) (تست استاندارد (بیوپسی)
TP+FN	FN	TP	تست استاندارد مثبت
FP+TN	TN	FP	تست استاندارد منفی
(TP+FN) + (FP+TN)	FN+TN	TP+FP	جمع

TP = مثبت حقیقی، مواردی که بیمار مبتلا به تومور بوده و FNA تومور گزارش کرده است.

FN = منفی کاذب، مواردی که شخص مبتلا به تومور بوده و FNA تومور گزارش نکرده است.

TN = منفی حقیقی، مواردی که شخص مبتلا به تومور نبوده و FNA تومور گزارش نکرده است.

FP = مثبت کاذب، مواردی که شخص مبتلا به تومور نبوده و FNA تومور گزارش کرده است.

پاسخهای حاصل از FNA با پاسخهای پاتولوژی حاصل از بیوپسی باز مقایسه می‌گردیدند. بر حسب توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب تشخیص پاتولوژی و سیتولوژی جدول شماره ۱ تنظیم شد.

که در آن تست مورد ارزیابی، نمونه‌های حاصل از FNA و تست استاندارد پاسخ حاصل از بیوپسی باز است. میزان حساسیت و اختصاصی بودن FNA از طریق پوست در تشخیص تومورهای قفسه صدری بر اساس فرمولهای زیر به دست آمد.

$$\text{حساسیت تشخیص} = \frac{TP}{TP+FN} \quad \text{اختصاصی بودن تشخیص} = \frac{TN}{FP+TN}$$

علاوه بر این با استفاده از فرمولهای زیر میزان کارایی و ارزش پیش‌گویی کننده تست مثبت و منفی به دست آمد:

$$\begin{aligned} \text{ارزش پیش‌گویی کننده تست منفی} &= \frac{FN+TN}{TN} \\ \text{ارزش پیش‌گویی کننده تست مثبت} &= \frac{TP+FP}{TP} \\ \text{کارایی آزمایش} &= \frac{TN+TP+FN+FP}{TN+TP} \end{aligned}$$

بر اساس یافته‌های کلینیکی و شواهد رادیولوژی مشکوک به تومورهای قفسه سینه بودند و به نظر قابل دسترسی از طریق FNA از طریق پوست بودند و باید تحت عمل توراکتومی و بیوپسی باز قرار گرفتند انجام شد.

در این مطالعه بیوپسی سوزنی از راه پوست (FNA) فقط بر اساس یافته‌های رادیولوژی در گرافی ساده قفسه صدری و در برخی موارد CT اسکن انجام شد. تمام نمونه‌ها در اطاق عمل قبل یا بعد از بیهوش کردن بیمار گرفته شد و سوزنی که برای این منظور استفاده شد از نوع spinal با شماره ۲۳-۲۱ guage با stylet بود و برای ساکشن کردن از سرنگ ۱۰ cc استفاده گردید. تکیه بر این مطلب ضروری است که انجام FNA در موارد مختلف به وسیله جراحان متفاوت (نه یک فرد ثابت) و فقط برای یک مرتبه انجام می‌گرفت و امکان تکرار آن در صورت منفی بودن نمونه وجود نداشت آزمایشات قبلی خاص اضافه بر آزمایشات قبل از توراکتومی نیاز نبود. پوست با بتادین ضد عفونی شده سپس از محل مورد نظر FNA انجام شده و مواد آسپیره شده روی حداقل ۲ لام ریخته می‌شد و لامهای یکی در هوا خشک می‌گردید و دیگری با الکل ۹۵٪ فیکس شده و به پاتولوژی تحویل داده می‌شد و بیمار بلافاصله تحت عمل توراکتومی و بیوپسی باز قرار گرفت. در آزمایشگاه پاتولوژی نمونه‌هایی که در هوا خشک شده رنگ آمیزی گیمسا و آنهایی که با الکل فیکس شده بودند رنگ آمیزی پاپانیکولوا می‌گشتند. بالاخره نمونه‌های تهیه شده توسط ۳ پاتولوژیست به طور جداگانه بدون آگاهی از پاسخ بیوپسی باز مورد بررسی قرار گرفته و پاسخی که در بین سه و یا لاقل دو پاتولوژیست مشابه بود به عنوان جواب سیتولوژی در نظر گرفته می‌شد. از نمونه‌های ارسالی حاصل از بیوپسی باز نیز به روش معمول برش تهیه گردیده و پس از تهیه لام رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین گردیده و مورد بررسی قرار می‌گرفتند.

نتایج:

بر اساس تشخیص پاتولوژی و سیتولوژی ضایعات قفسه صدری بیماران مورد مطالعه جدول شماره ۲ تنظیم گردید و همانگونه که از این جدول مشخص است از ۶۱ بیمار که از نظر بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژی مشکوک به داشتن تومور قفسه صدری بودند با توجه به نتایج به دست آمده از طریق بیوپسی باز

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب تشخیص پاتولوژی و سیتولوژی

بیماران مورد بررسی مشکوک به تومور	تشخیص بر اساس بیوپسی باز (تعداد)	مطابقت تشخیص FNA با بیوپسی باز (تعداد)	ملاحظات
مبتلا به تومور (۵۱ نفر)	آدنوکارسینومای ریه (۱۵)	TP=۹ FN=۶	۷ مورد از موارد FNA با بیوپسی همخوانی کامل داشت
	اسکواموس سل کارسینومای ریه (۱۷)	TP=۱۲ FN=۵	۸ مورد از موارد FNA با بیوپسی همخوانی کامل داشت
	کارسینومای سلولهای کوچک (۵)	TP=۱ FN=۴	یک مورد FNA با بیوپسی همخوانی کامل داشت
	مزوتلومای ریه (۱)	FN=۱	-
	تیموما (۲)	FN=۱ TP=۱	یک مورد FNA با بیوپسی همخوانی کامل داشت
	ترانوم مدیاسین (۱)	FN=۱	-
	کارسینومای سلولهای بزرگ (۳)	FN=۳	-
	لنفوم هوچکین (۲)	FN=۱ TP=۱	-
	لنفوم غیر هوچکین (۱)	FN=۱	-
	کارسینوسارکوم ریه (۱)	FN=۱	-
	فیرویدسپلازی جدار قفسه سینه (۲)	FN=۲	-
مبتلا به بیماریهای غیر توموری (۱۰ نفر)	کارسینوئید ریه (۱)	TP=۱	همخوانی کامل با بیوپسی داشت
	نکروتایزینگ پنومونیت به علت آسپرژیلوس (۱)	TN=۱	FNA دارای سلول کافی بود
	الوزینوفیلیک پنومونیت (۱)	TN=۱	-
	آنتراکوزیس (۱)	TN=۱	-
	TB مدیاستن (۲)	TN=۲	-
	انفارکتوس ریه (۱)	TN=۱	-
یک مورد آنها FNA دارای سلول کافی بود	پنومونی و التهاب غیر اختصاصی (۴)	TN=۴	یک مورد آنها FNA دارای سلول کافی بود

TP = مثبت حقیقی، مواردی که بیمار مبتلا به تومور بوده و FNA تومور گزارش کرده است.
 FN = منفی کاذب، مواردی که شخص مبتلا به تومور بوده و FNA تومور گزارش نکرده است.
 TN = منفی حقیقی، مواردی که شخص مبتلا به تومور نبوده و FNA تومور گزارش نکرده است.
 FP = مثبت کاذب، مواردی که شخص مبتلا به تومور نبوده و FNA تومور گزارش کرده است.
 - = هیچکدام از موارد FNA دارای سلول کافی نبودند.

جدول شماره ۳: موارد مثبت حقیقی و کاذب به دست آمده از FNA (fine needle aspiration) در بیماران

جمع	تعداد افراد با FNA منفی	تعداد افراد با FNA مثبت	نتیجه آزمایش FNA بیوپسی
۵۱	FN=۲۶	TP=۲۵	تعداد افراد مبتلا به تومور
۱۰	TN=۱۰	FP=۰	تعداد افراد مبتلا به بیماریهای غیر تومورال
۶۱	۳۶	۲۵	جمع

TP = مثبت حقیقی، مواردی که بیمار مبتلا به تومور بوده و FNA تومور گزارش کرده است.

FN = منفی کاذب، مواردی که شخص مبتلا به تومور بوده و FNA تومور گزارش نکرده است.

TN = منفی حقیقی، مواردی که شخص مبتلا به تومور نبوده و FNA تومور گزارش نکرده است.

FP = مثبت کاذب، مواردی که شخص مبتلا به تومور گزارش کرده است.

ارزش پیش‌گویی کننده آزمایش مثبت $\frac{25}{25+26} \times 100 = 49\%$
 و ارزش پیش‌گویی کننده آزمایش منفی $\frac{10}{10+26} \times 100 = 28\%$ می‌باشد.

بحث:

در مطالعات کم و بیش مشابهی که به وسیله افراد مختلف انجام گرفته که البته در اکثریت آنها این مطالعه تحت راهنمایی سونوگرافی، فلوروسکوپی و یا CT اسکن انجام شده به میزان حساسیت و اختصاصی بودن بالایی دست یافته‌اند. مانند مطالعه‌ای که به وسیله Madan (۶) در انگلستان Yuan (۱۰) در چین انجام شده و میزان حساسیت ۶۷ تا ۹۴٪ و اختصاصی بودن ۹۷ تا ۱۰۰٪ گزارش نموده‌اند.

و البته در این مطالعات به کارگیری روشی به عنوان guide (راهنما) برای تعیین جایگاه تومور تأکید بسیار گردیده است و باز لازم به ذکر است که در این بررسی انجام FNA فقط با استفاده یافته‌های به دست آمده از گرافی ساده قفسه صدری و گاه CT اسکن انجام گردید.

فقط ۵۱ نفر مبتلا به نئوپلاسم بوده و ده نفر باقی مانده بیماریهای دیگر غیر نئوپلاسمی از قبیل TB، اینفارکشن ریه، آتروکوزیس و غیره مبتلا بودند.

نمونه‌هایی که از طریق FNA به دست آمده فقط در ۲۷ مورد دارای سلول کافی از نظر قضاوت بودند که ۲۵ مورد مربوط به بیماران مبتلا به نئوپلاسم (خواه خوش‌خیم و خواه بدخیم) و ۲ مورد آن مربوط به بیماران مبتلا به ضایعات غیر نئوپلاسمی بود. نمونه‌های مبتلا به تومور که فاقد سلول کافی بوده و یا فقط حاوی سلولهای خونی بودند و اصولاً پاتولوژیست مطابق با این نمونه‌ها قادر به گذاشتن تشخیص صحیح چه مثبت و منفی نبود از نظر محاسبات آماری به عنوان منفی کاذب قلمداد گشتند. (لازم به ذکر است که در این مطالعه نمونه‌ای که دارای سلول کافی جهت بررسی باشد ولی جواب منفی گزارش شده باشد وجود نداشت).

با توجه به یافته‌های فوق و جداول شماره ۲ و ۳، حساسیت $\frac{25}{25+26} = 49\%$ به دست آمد. از ۵۱ مورد مبتلا به نئوپلاسم، ۲۵ مورد آنها دارای نمونه‌های سیتولوژی قابل قبول (یعنی دارای سلول کافی برای قضاوت) بود که در همه موارد تشخیص صحیح نئوپلازی نزدیک به تشخیص حاصل از بیوپسی باز گذاشته شد که طبق قرارداد به عنوان مثبت حقیقی در نظر گرفته شدند از این ۲۵ نفر در ۱۸ نفر آنها تشخیص حاصل از سیتولوژی دقیقاً با تشخیص حاصل از بیوپسی باز همخوانی داشت و اگر حساسیت تشخیص فقط در مورد نمونه‌هایی محاسبه گردد که از نظر سیتولوژی دارای سلول کافی جهت بررسی می‌باشد. می‌توان ادعا داشت که در این مطالعه حساسیت تشخیصی در تعیین دقیق نوع نئوپلازی $\frac{18}{25} = 72\%$ می‌باشد.

با توجه به این که در این مطالعه هیچ مورد مثبت کاذبی وجود نداشت میزان اختصاصی بودن ۱۰۰٪ به دست می‌آید و میزان کارایی FNA در تشخیص تومورهایی قفسه صدری برابر با $\frac{25+10}{61} = 57\%$ و

جراحی باز و توراوتومی را در مورد بیمار منتفی ساخته و از یک عمل پر هزینه پر مخاطره و پر عارضه جلوگیری کند.

پیشنهادهای:

با توجه به طرح مسائل و مشکلات موجود در این مطالعه پیشنهادات زیر توصیه می‌گردد تا شاید بتوان میزان کارایی تکنیک FNA را در تشخیص تومورها و ضایعات قفسه صدری افزایش داد و از معایب کار کاست:

- ۱) استفاده از روشهای دقیق رادیولوژی به عنوان guide برای تعیین دقیق جایگاه تومور هنگام عمل FNA.
- ۲) افزایش مهارت جراحان در عمل FNA و آسپیراسیون.
- ۳) رعایت حداقل فاصله زمانی بین انجام FNA و توراوتومی تا امکان بررسی بعضی از عوارض احتمالی ناشی از FNA و نیز امکان تکرار FNA میسر گردد.
- ۴) در موارد مشکوک به عفونتها و از جمله TB، قارچها و غیره، استفاده از محیطهای کشت مختلف و اختصاصی و رنگ آمیزیهای اختصاصی مانند اسید فاست بر روی نمونه‌های حاصل از FNA.
- ۵) استفاده از رنگ آمیزیهای اختصاصی و ایمونوکمستری در تشخیص تومورها.
- ۶) استفاده از FLOW سیتومتری برای تشخیص لنفوماها.

تشکر و قدردانی:

از همکاری و راهنماییهای ارزشمند اساتید ارجمند خانمها دکتر مریم طباطبایی و دکتر شهرزاد برادران و جناب آقای دکتر سید عباس طباطبائی تشکر و قدردانی می‌گردد.

و میزان حساسیت تشخیصی ۴۹٪ به دست آمد، که از مقدار مورد انتظار بسیار پایین تر است که علت اصلی این اختلاف نداشتن تکنیک مناسب در به دست آوردن نمونه‌های رضایت بخش جهت ارزیابی می‌باشد و البته عدم امکان تکرار عمل FNA، مهارت و تجربه جراح در به دست آوردن نمونه FNA مناسب نیز دارای اهمیت می‌باشد چرا که اکثر نمونه‌های FNA مناسب جهت بررسی توسط جراحان با تجربه و ماهر به دست آمده بود و همانگونه که دیده شد اگر حساسیت تشخیصی فقط در مورد نمونه‌هایی که دارای سلول کافی جهت بررسی می‌باشد محاسبه گردد میزان ۷۲٪ به دست آید که در حد قابل انتظار می‌باشد. همچنین با توجه به جدول شماره ۲ مشخص می‌شود که میزان حساسیت تشخیصی FNA در مورد تومورهای ریوی بیشتر از تومورهای خارج ریوی قفسه سینه است (۵۵٪ در مقابل ۲۲٪) که البته در مطالعات مشابه دیگری نیز که انجام گرفته تقریباً همگی به نتایج مشابهی رسیده‌اند (۷،۲).

به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان بیان کرد که استفاده از متدی به عنوان راهنما (Guide) در تعیین محل تومور و مهارت جراح در انجام یک FNA رضایت بخش جایگاه ویژه‌ای دارد. به طور کلی آنچه که قابل توجه و پرازش است قدرت پیش بینی کننده آزمایش مثبت است که در این مطالعه نزدیک به ۱۰۰٪ است. برای مثال گرچه در این مطالعه فقط در یک نفر از ۵ نفر مبتلا به Small cell carcinoma، به وسیله FNA تشخیص صحیح گذاشته شد ولی این گزارش مثبت از ارزش زیادی برخوردار بوده چرا که می‌تواند عمل

References:

- 1- Al-Damegh S. Fine needle aspiration of solitary pulmonary lesions. EUR J Radiol, 37(3): 200-3, 2001.
- 2- Celeste N. Powers mediastinal fine needle aspiration. In: Atkinson BF. Atlas of different diagnosis in cytopathology: From WB Saunders Company. Phicadelphia: USA, 145, 1998.

- 3- Fritscher-Ravens A.; Schirrow L.; Atay Z.; Petrasch S.; etal. Endosonographically controlled fine needle aspiration cytology-indications and results in routine diagnosis. *Z Gastroenterol*, 37(5): 343-51, 1999.
- 4- Grode G.; Faurschou P.; Milman N. Percutaneous transthoracic fine-needle lung biopsy with 3 different needles. *Respiration*, 60(5): 284-8, 1993.
- 5- Joe B. Putnam. Fine needle aspiration of mediastinal mass. In: Beauchamp evers Mattox. Sabiston textbook of surgery: From WB Saunders Company. Philadelphia: USA, 1219, 2000.
- 6- Madan A.; Van Rooij WJ. Sonographically guided needle biopsy in peripheral thoracic masses. *Rofo Fortscher Geb Rontgenstr Nneuen Bildgeb Verfah*r, 160(1): 75-7, 1994.
- 7- Protopapas Z.; Westcott JL. Transthoracic hilar and mediastinal biopsy. *Radiol Clin North Am*, 38(2): 281-91, 2000.
- 8- Sheikh M.; Sawhney S.; Dey P.; Al-Saeed O.; etal. Deep-seated thoracic and abdominal masses: usefulness of ultrasound and computed tomography guidance in fine needle aspiration cytology diagnosis. *Australas Radiol*, 44(2): 155-60, 2000.
- 9- Vergier B.; Latrabe V.; Belleane G.; Trouette H.; etal. Ttransthoracic aspiration. Evaluation of cytologic and histologic diagnosis in a pulmonary nodule by retrospective comparision of 2 series of 267 cytoaspirations and 292 coaxial needle aspiration. *Ann Pathol*, 19(5): 463-71, 1999.
- 10- Yuan A.; Yang P. Ultrasonographically guided aspiration biopsy of pulmonary nodules. *Chest*, 101(4): 926-30, 1992.